Das Maligne Melanom niedriger und hoher Malignität: Statistische Erfassung und Anwendung klinischer und histologischer Kriterien zur verbesserten Prognosestellung und Therapieplanung

Angelika Gabriele Bockelbrink

Diss
München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546827_0030

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Otto Braun-Falco

DAS MALIGNE MELANOM NIEDRIGER UND HOHER MALIGNITÄT: STATISTISCHE ERFASSUNG UND ANWENDUNG KLINISCHER UND HISTOLOGISCHER KRITERIEN ZUR VERBESSERTEN PROGNOSESTELLUNG UND THERAPIEPLANUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig- Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von
Angelika Gabriele Bockelbrink
aus
München

Jahr
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Schmoeckel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.1984

INHALTSÜBERSICHT

Seite

I. EINLEITUNG 1

II. ZIELE DER UNTERSUCHUNG 4

III. MATERIAL UND METHODEN 5

IV. ERGEBNISSE 9

1. Die prognostische Bedeutung der Einzelkriterien 9
   a) Vergleichende Wertung 9
   b) Die Relevanz der einzelnen Kriterien 12
2. Die Klassifikation des malignen Melanoms mittels Kombination der Kriterien 39
   a) Melanome niedriger Malignität 39
   b) Melanome hoher Malignität 41
   c) Die Analyse von Geschlecht und Lokalisation 43
3. Die prognostische Bedeutung des Resektionsabstandes unter besonderer Berücksichtigung der lokalen Rezidive 46
   a) Der Zusammenhang zwischen Resektionsabstand und Metastasierungsrate 46
   b) Die Beziehung zwischen dem Resektionsabstand und dem Auftreten von Lokalrezidiven 50

V. DISKUSSION 53

1. Die prognostische Bedeutung der Einzelkriterien 53
2. Die Kombination von Kriterien 58

3. Resektionsabstand und Lokalrezidive 60

VI. SCHLUSSFOLGERUNGEN 62

VII. ZUSAMMENFASSUNG 63

VIII, LITERATURVERZEICHNIS 64

I. EINLEITUNG

Das maligne Melanom der Haut zählt beim Menschen zu den bösartigen Geschwülsten, welche nach bisherigen Erkenntnissen nur durch totale chirurgische Entfernung zu heilen sind. Über diesen immer durchzuführenden chirurgischen Eingriff hinaus stehen dem Arzt noch weitere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung, wie z.B. die prä- oder postoperative Radiotherapie, die prophylaktische Lymphadenektomie, die Immuno- und die Chemotherapie.
All diese Behandlungsmethoden sind aber mit einer erheblichen Beeinträchtigung des Patienten verbunden, ohne daß bis heute bewiesen werden konnte, ob sie die Prognose überhaupt verbessern, und wenn ja, in welchem Umfang.
Außerdem hat man beobachtet, daß maligne Melanome in sehr unterschiedlichem Ausmaß zur Metastasierung neigen. Es ist also auch zu überlegen, ob es sich beim malignen Melanom nicht um eine heterogene Gruppe von Tumoren handelt, bei denen vielleicht unterschiedliche therapeutische Methoden angemessen sind (ein denkbares Beispiel wäre etwa die prophylaktische Lymphadenektomie bei Tumoren an den Extremitäten, oder adjuvante Radiotherapie bei Tumoren am Rumpf). Daneben ist zu erwägen, ob besonders belastende Maßnahmen wie etwa die Entfernung des Melanoms mit weitem Resektionsabstand oder die Chemotherapie nur bei besonders bösartigen Tumoren angewendet werden sollen.
All diese Überlegungen machen deutlich, daß man dem malignen Melanom nur dann angemessen begegnen kann, wenn man etwas über seine Prognose weiß.Das heißt, man muß den Verlauf möglichst genau vorhersagen können, um eine

therapeutische Entscheidung zu treffen, die auf den jeweils vorliegenden Tumor individuell abgestimmt ist. Auch wenn man prüfen will, ob eine angewandte Behandlungsmethode erfolgreich ist, müssen die Melanome prognostisch klassifiziert werden. Zu beidem, der Erstellung des Therapieplans und zur Kontrolle der Effektivität der Therapie, ist also die Kenntnis der Prognose notwendig.

Natürlich wird man für den einzelnen Fall keine hundertprozentig genaue Vorhersage treffen können; man wird sich mit der Einteilung in Risikogruppen begnügen müssen, dabei aber um größtmögliche Genauigkeit bemüht sein. Um dieses Ziel zu erreichen, sind bei einer entsprechenden statistischen Arbeit zwei Voraussetzungen zu erfüllen: man muß über das geeignete Untersuchungsmaterial verfügen und angemessene Untersuchungsmethoden einsetzen.

Für die Güte des Materials ist zunächst sein Umfang entscheidend; ohne eine ausreichende Zahl von Fällen erübrigt sich jede Untersuchung. Andererseits beeinträchtigt es die Qualität der Auswertung, Fälle "um jeden Preis" zu sammeln. Man wird also darauf achten müssen, daß bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind, wie etwa die absolute Sicherheit der Diagnose oder ausreichende Nachbeobachtung (im Falle des malignen Melanoms mindestens fünf, möglichst sogar acht Jahre). Des weiteren ist die Zusammensetzung des Materials von Bedeutung. Man sollte eine ausreichende Zahl von metastasierenden Fällen erfassen, da man ja gerade über die Metastasierung etwas erfahren will. Weniger (Balch) oder etwas mehr als 100 Fälle mit Metastasen (Day, Larsen) setzen einer differenzierten Untersuchung Schranken. Dementsprechend wird man über verschiedene

Kriterien wie Geschlecht des Patienten,Tumordicke, Lokalisation usw. keine gültigen Aussagen machen können, wenn etwa fast keine Männer,nur dünne Melanome oder kaum Tumoren an den Extremitäten in die Untersuchung eingegangen sind.

Als nächstes wird man um eine umfassende Auswertung des Materials bemüht sein. Dazu ist es vorteilhaft, möglichst viele prognostische Kriterien möglichst genau zu erfassen. Zusätzlich müssen aber auch die Abhängigkeiten zwischen den einzelnen Parametern erfaßt werden, um einerseits wichtige und unwichtige Kriterien zu unterscheiden und andererseits zu verhindern, daß bestimmten Faktoren zuviel Bedeutung zugemessen wird (wenn z.B. Tumoren am Stamm öfter Rezidive entwickeln als Tumoren anderer Lokalisation und Männer besonders häufig Melanome am Stamm aufweisen, so könnte eine höhere Metastasierungsrate beim Mann eventuell nicht durch geschlechtsspezifische Merkmale, sondern durch die häufige ungünstige Lokalisation bedingt sein).

Da -im Gegensatz etwa zur Leukämie- beim malignen Melanom nicht die Überlebenszeit ausschlaggebend ist, sondern die Entwicklung von Metastasen, welche ja in der Regel innerhalb kurzer Zeit den Tod bewirken, sollten keine Sterbetafeln erstellt werden, sondern es werden besser die Metastasierungsraten bestimmt. Die statistischen Verfahren sollten daher den Zusammenhang zwischen den prognostischen Kriterien bzw. der Therapieform und der Metastasierungsrate aufzeigen. Die erarbeiteten Beurteilungsverfahren für die Prognose des malignen Melanoms sollten schließlich sowohl einfach als auch gut reproduzierbar sein, um es jedem Arzt zu ermöglichen, sie als Routinemethoden einzusetzen.

II. ZIELE DER UNTERSUCHUNG

Es wird versucht, eine möglichst zuverlässige und in der Routine anwendbare Methode zur Prognosestellung des malignen Melanoms zu erarbeiten. Außerdem wurde die Bedeutung des Resektionsabstandes untersucht. Dabei stellten sich folgende Fragen:

1 a) Welche histologischen oder klinischen Faktoren sind für die Metastasierung des malignen Melanoms relevant?

b) Inwieweit ist eine eventuelle prognostische Bedeutung eines Kriteriums durch die Korrelation mit anderen prognostischen Faktoren bedingt?

2 a) Kann man durch eine Kombination von Kriterien die Genauigkeit der Vorhersage verbessern? Ist eine Unterteilung in Risikogruppen möglich?

b) Spielen klinische Faktoren, insbesondere Geschlecht und Lokalisation, überhaupt eine Rolle für die Prognose?

3 a) Wie wirkt sich die Größe des Resektionsabstandes auf die Prognose aus?

b) Welchen Einfluß hat der Resektionsabstand auf die Entwicklung von Lokalrezidiven?

III. MATERIAL UND METHODEN

Die Arbeit beruht auf dem Material der Arbeitsgemeinschaft malignes Melanom der deutschen Forschungsgemeinschaft, die 2242 Patienten mit malignem Melanom der Haut erfaßte. Aus diesen wurde nach folgenden Kriterien ausgewählt:

1. Der Gewebsschnitt zeigte infiltratives Wachstum, das zumindest das Stratum papillare erreicht hatte; es gingen also weder Lentigines malignae noch in situ- Melanome in die Untersuchung ein.
2. Die Patienten befanden sich im klinischen Stadium I (nur Primärtumor, keine erkennbare Metastasierung).
3. Der Tumor wurde chirurgisch behandelt; es erfolgte weder Vor- noch Nachbestrahlung, ebensowenig eine prophylaktische Lymphadenektomie.
   In einigen Fällen wurde bei Metastasierung eine Chemotherapie mit DTIC (Dacarbazin) und die Immunotherapie mit BCG durchgeführt.
4. Von jedem Tumor lag wenigstens ein histologisches Präparat vor, das die Geschwulst in ihrem zentralen Anteil zeigte.
   In fast allen Fällen stand außerdem ein Foto des Tumors zur Verfügung.
5. Von jedem Patienten war eine umfassende klinische Dokumentation angefertigt worden.
6. Die Patienten wurden mindestens fünf Jahre nachbeobachtet.

Diese Voraussetzungen wurden in 585 Fällen erfüllt; davon waren 294 mindestens fünf Jahre metastasenfrei, bei den übrigen 291 traten Metastasen auf.

Untersuchte Faktoren

A Klinische Kriterien

1. Dauer des Bestehens der Hautveränderung
2. Geschlecht des Patienten
3. Alter des Patienten
4. Länge (D_1) und Breite (D_2) des Tumors, wobei D_1 als größter makroskopischer Durchmesser definiert ist, sowie die Ausdehnung der Geschwulst (D_3), annähernd bestimmt durch das Produkt von D_1 und D_2.
5. Lokalisation des Tumors

B Histologische Kriterien

6. Histologischer Tumortyp
   a) Primär noduläres Melanom (NM): von vorneherein vertikal invasiv wachsend, seitlich scharf begrenzt ohne intraepidermale Komponente
   b) Superfiziell spreitendes Melanom (SSM): primär horizontal wachsend, seitliche intraepidermale Komponente über mehr als drei Reteleisten
   c) Lentigo maligna-Melanom (LMM): in lichtexponierten Hautregionen, wie das SSM mit indirekter Tumorprogression, aber mit atrophischer Epidermis mit atypischen Melanozyten
   d) Akrolentiginöses Melanom (ALM): palmoplantar oder subungual gelegen mit lentiginösem histologischem Bild (2)
7. Invasionstiefe 1-5 nach Clark und Mimh (10)
8. Tumordicke nach Breslow (6,7) als größter vertikaler Durchmesser in mm
9. Mitosenindex, definiert als Mitosenzahl/mm^2 (26)
10. Der Prognostische Index (PI), der nach Schmoeckel als Produkt von Tumordicke und Mitosenindex definiert ist (26,27)

11. Zur Bestimmung der Tumorbreite wurde nur der Anteil der Geschwulst gemessen, der mindestens 3/4 der maximalen Tumordicke aufwies (26)
12. Ulzeration
13. Nach ihrer Erhabenheit wurden die Tumoren in überwiegend endophytisch wachsende (weniger als 34% des Tumors überragt die Hautoberfläche), indifferente (34-66%) und überwiegend exophytisch wachsende Melanome (mehr als 66% überragen die Hautoberfläche) eingeteilt
14. Im Gegensatz zu anderen Autoren (z.B. Gärtmann, Larsen) wurden vier Zelltypen unterschieden: epitheloide und globoide Zellen, Spindelzellen und kleine, lymphozytenartige Zellen. Traten mehrere Zelltypen nebeneinander auf, so wurden sie auch alle erfaßt
15. Die Einteilung des Atypiegrades erfolgte in vier Gruppen: 0 entspricht fehlender, 1 geringer, 2 mittelgradiger und 3 starker Atypie
16. Ganz entsprechend wurde auch das Ausmaß der entzündlichen Begleitreaktion, je nach der Zahl lymphohistiozytärer Zellen am unteren Tumorrand, in vier Gruppen eingeteilt
17. Waren einzelne strangförmige Tumorausläufer in tiefere Hautschichten zu sehen, so wurde dies als infiltratives Wachstum vermerkt
18. Bei Melanomen mit Level II wurde auf Regressionszeichen geachtet
19. Waren in Blut- oder Lymphgefäßen Tumorzellen zu finden, wurde dies als Gefäßinvasion regisriert
20. Bei einem Teil der Geschwülste konnte histologisch ein begleitender Naevuszellnaevus festgestellt werden

Statistische Methoden

Zunächst wurden die Korrelationskoeffizienten bestimmt, die Abhängigkeiten zwischen den Variablen aufzeigen. Dann wurden mit Hilfe des Breakdowns die Mittelwerte verschiedener Gruppen errechnet, z.B. die mittlere Metastasierungsrate für jeden Tumortyp, jede Dickenstufe usw. Der Student-T-Test bzw. der F-Test entschied, ob die Abweichungen dieser Mittelwerte zufällig oder systematisch sind.
Mittels des Chi-Square-Tests wurde der Zusammenhang zwischen zwei bzw. drei Variablen auf Signifikanz geprüft (20).
Außerdem wurde ein Vergleich der verschiedenen prognostischen Kriterien bezüglich ihrer Aussagekraft anhand der Formel

$$\frac{x+y}{s} \cdot 100$$

durchgeführt (wobei x= Summe der falsch positiven Fälle
y= Summe der falsch negativen Fälle
s= Gesamtzahl der Fälle).

IV. ERGEBNISSE

1. Die prognostische Bedeutung der Einzelkriterien

a) Vergleichende Wertung

Von den Kriterien, die sich in kontinuierlichen Zahlen ausdrücken lassen, wurden mit Hilfe des Breakdowns die Mittelwerte für metastasenfreie und für metastasierende Fälle sowie für den durchschnittlichen Melanompatienten errechnet (Tab.1). Dabei fällt auf, daß sich die Mittelwerte von Tumordicke, Mitosenrate und Prognostischem Index bei metastasenfreien und rezidivierendenMelanomen besonders deutlich unterscheiden. Die offensichtliche prognostische Bedeutung des Prognostischen Index wurde beim Vergleich der Aussagekraft aller Kriterien miteinander erhärtet (Tab.2). Es zeigte sich, daß der Prognostische Index als Einzelkriterium die größte Genauigkeit der Prognosestellung erlaubt. Daher wurden die übrigen Faktoren mit prognostischer Relevanz bei der weiteren Auswertung auf den Prognostischen Index bezogen -bzw. wenn dies sinnvoller erschien (z.B. Invasionstiefe, Erhabenheit) auf die Tumordicke-, um zu sehen, ob sie eine zusätzliche Information über den Verlauf der Erkrankung ermöglichen.

	Metastasen ja	nein	gesamt
Alter (Jahre)	50.1	48.4	49.2
Länge D_1 (mm)	21.4	17.6	19.5
Breite D_2 (mm)	16.2	13.3	14.8
Fläche D_3 (mm^2)	413.4	305.0	358.6
Tumordicke (mm)	3.44	1.85	2.64
Mitosenindex (Mit./mm^2)	13.8	4.6	9.2
Prognostischer Index	55.37	11.10	33.12
Tumorbreite (mm)	10.38	6.90	8.63
Resektionsabstand (mm)	24.61	24.48	24.54
metastasenfreie Zeit (Monate)	24.4	107.2	66.4

Tab.1: Mittelwerte verschiedener klinischer und histologischer Kriterien

Tab.2: Quantitative Aussagekraft der prognostischen Kriterien

25.3%	Prognostischer Index
27.2%	Mitosenindex
32.8%	Tumordicke
34.9%	Ulzeration
36.1%	Tumorbreite
36.9%	Erhabenheit
39.4%	Länge D_1
39.4%	Fläche D_3
39.7%	Breite D_2
40.0%	Lokalisation
40.7%	Gefäßinvasion
41.4%	Geschlecht
41.9%	Tumortyp
42.1%	lymphozytenartige Zellen
42.6%	infiltratives Wachstum
43.2%	Invasionstiefe
44.6%	entzündliche Begleitreaktion
45.1%	Zellatypie
46.6%	Alter
48.9%	Naevuszellnaevus

angegeben ist die Summe der falsch negativ (Fälle mit Metastasen) und der falsch positiv (Fälle ohne Metastasen) deklarierten Tumoren als prozentualer Anteil der Gesamtzahl der Fälle

b) Die Relevanz der einzelnen Kriterien

1. Die Frage nach der Dauer des Bestehens einer Hautveränderung wurde oft recht ungenau beantwortet. Fast die Hälfte der Patienten hatte "schon immer" oder "seit der Kindheit" einen Pigmentfleck bemerkt. An Tabelle 3 erkennt man, daß die Zeit des Bestehens, obwohl statistisch signifikant (s=0.0056), keinen praktischen Wert für die Prognosestellung besitzt.

Tab.3: Die Metastasierungshäufigkeit in Abhängigkeit von der Dauer des Bestehens

Zeit	Metastasierungsrate	Fallzahl
bis 1 Jahr	53.0 %	66
1- 2 J.	23.3 %	43
2- 5 J.	42.9 %	84
5-10 J.	57.5 %	40
10-20 J.	52.2 %	69
schon immer	53.4%	266

2. Das Geschlecht scheint für die Prognosestellung bedeutsam zu sein (s=0.0000). Der Vergleich der makroskopischen und der histologischen Ausmessungen der Tumoren zeigt, daß Frauen stets günstigere Durchschnittswerte aufweisen als Männer (Tab.4).Außerdem bekommen Frauen in etwas höherem Alter ein Melanom und gehen damit achteinhalb Monate eher zum Arzt. Der Tumor wird bei ihnen mit kleinerem Sicherheitsabstand entfernt, aber trotzdem entwickeln sie, wie gesagt, seltener Metastasen.

Tab.4: Unterschiedliche klinische und histologische Daten bei Frauen und Männern

	Frauen	Männer	gesamt
Anzahl	384	201	585
Metastasen (%)	43.2	62.2	49.7
Alter (Jahre)	50.0	47.7	49.2
D_1 (mm)	18.2	21.9	19.5
D_3 (mm)	318.9	434.3	358.6
Tumordicke (mm)	2.5	2.9	2.6
Mitosenindex (Mit./mm^2)	8.5	10.5	9.2
PI	31.8	35.7	33.1
Tumorbreite (mm)	7.8	10.2	8.6
Resektionsabstand (mm)	23.6	26.3	24.5

Betrachten wir nun den Unterschied zwischen den Geschlechtern bezüglich der Metastasierung bei gleichem Prognostischem Index (Tab.5), so ist er nun deutlich kleiner und nicht mehr signifikant. Man kann demnach feststellen, daß das Geschlecht bei bekanntem Prognostischem Index keine wesentliche Zusatzinformation liefert.

Tab.5: Geschlecht und Metastasierungsrate bezogen auf den Prognostischen Index

PI	Männer	Frauen	Fallzahl	s
0.00- 1.00	26.6 %	10.2 %	74	0.2
1.01- 6.00	29.3 %	19.2 %	145	0.3
6.01-13.00	54.8 %	39.1 %	95	0.2
13.01-70.00	78.0 %	68.1 %	201	0.2
über 70	87.5 %	89.5 %	70	0.9

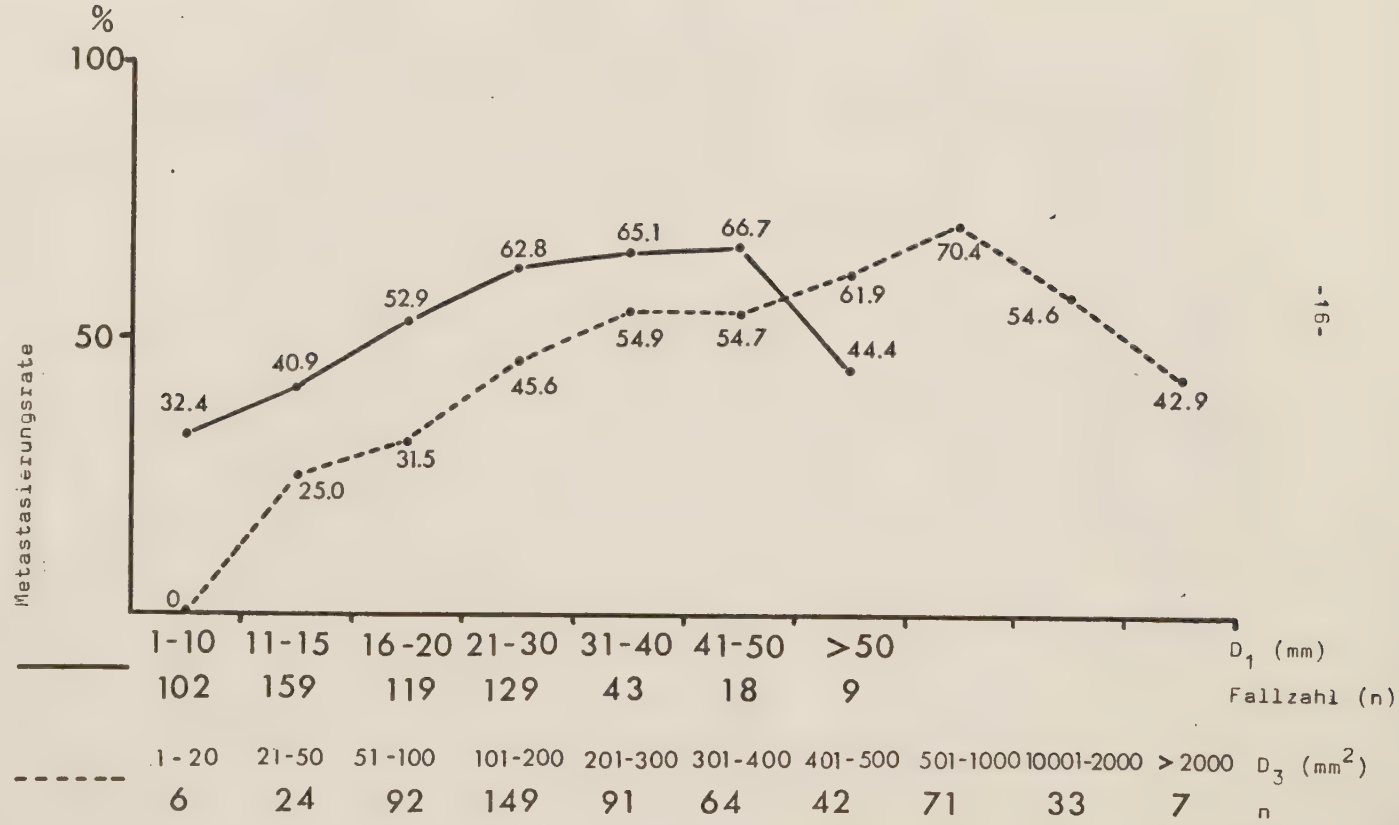
3. Dem Alter des Patienten kommt keine prognostische Bedeutung zu (s=0.2; vergleiche auch die Mittelwerte in Tab.1). Tabelle 6 zeigt die geringe Zunahme der Metastasierungsrate mit steigendem Alter.

Tab.6: Alter und Metastasierungsrate

Alter	Metastasierungsrate	Fallzahl
1-25 J.	42.3 %	26
26-40 J.	48.5 %	130
41-60 J.	47.8 %	312
mehr als 60 J.	57.9 %	114

4. Länge (D_1), Breite (D_2) und Fläche (D_3) sind von prognostischer Bedeutung (s=0.0000, siehe Abbildung 1). Die Abhängigkeit von D_1, D_2 und D_3 vom Prognostischen Index ist erwartungsgemäß ebenfalls signifikant (s= 0.0000). Betrachtet man den PI bei metastasierenden und nichtmetastasierenden Fällen gleicher Länge (Tab. 7), so ist der durchschnittliche Wert des PI bei metastasierenden Tumoren stets deutlich höher (2-12 mal so hoch) als bei den rezidivfreien. Bei gleichem PI dagegen ist die durchschnittliche Länge bei metastasierenden Fällen zwar größer, aber nur bei sehr kleinem Prognostischem Index ist der Unterschied nennenswert (Tab.8). Entsprechend sind die Unterschiede bei D_2 und D_3. Die makroskopischen Ausmessungen des Melanoms spielen demnach für die präoperative Beurteilung des Tumors sicher eine Rolle, nach Vorliegen der Histologie ist jedoch der Prognostische Index aufschlußreicher.

Abb.1: Größter Durchmesser (D_1) bzw. Fläche (D_3) und Metastasierungsrate



Tab.7: Vergleich der durchschnittlichen Werte des PI bei metastasierenden und nichtmetastasierenden Fällen jeweils gleicher Länge D_1

Länge	metastasenfrei	metastasierend
1-10 mm	9.1	33.6
11-15 mm	8.5	35.1
16-20 mm	15.3	50.9
21-30 mm	13.3	66.9
31-40 mm	6.4	86.6
41-50 mm	25.1	47.9
über 50 mm	18.9	51.0

Tab.8: Vergleich der durchschnittlichen Länge D_1 bei metastasierenden und nichtmetastasierenden Fällen mit jeweils gleichem PI

PI	metastasenfrei	metastasierend
- 1.00	17.0 mm	26.0 mm
1.01- 6.00	17.2 mm	18.7 mm
6.01-13.00	16.6 mm	20.1 mm
13.01-70.00	19.4 mm	20.7 mm
über 70.00	22.9 mm	24.6 mm

5. Die unterschiedliche Entwicklung des malignen Melanoms in verschiedenen Lokalisationen zeigt Tabelle 9 (s=0.0000).

Tab.9: Lokalisation und Metastasierungshäufigkeit

Lokalisation	Metastasierungsrate	Fallzahl
Kopf	39.7 %	58
Füße	40.0 %	25
Arme	41.1 %	73
Beine	42.8 %	208
Handflächen	50.0 %	6
Hals	53.3 %	15
Stamm	63.7 %	179
Fußsohlen	66.7 %	21

Konzentrieren wir uns auf die Körperregionen, die in ausreichender Häufigkeit vom Melanom befallen sind, um weitergehende statistische Analysen zu erlauben. Dies sind der Stamm, die Extremitäten (Arme, Beine und Füße ohne Palmoplantarbereich) und der Kopf. Wenn wir die Metastasierungshäufigkeit dieser Lokalisationen bei jeweils gleichem Prognostischem Index betrachten (Tab.10), so ist der Unterschied nur in der letzten Gruppe signifikant.

Tab.10: Lokalisation und Metastasierungshäufigkeit bezogen auf den Prognostischen Index

PI	Stamm	Extremitäten	Kopf	s
- 1.00	22.2 % (18)	15.4 % (40)	10.0 % (13)	0.45
1.01- 6.00	27.8 % (36)	26.3 % (80)	17.5 % (19)	0.39
6.01-13.00	60.0 % (30)	42.9 % (55)	36.4 % (7)	0.11
13.01-70.00	80.0 % (65)	69.2 % (104)	67.3 % (13)	0.19
über 70.00	100.0 % (30)	66.7 % (27)	77.8 % (6)	0.01

In Klammern sind die Fallzahlen angegeben

6. Der Tumortyp ist von prognostischer Bedeutung (s= 0.0002), welche allerdings offensichtlich mit bestimmten histologischen Eigenschaften zusammenhängt. So sind Lentigo maligna-Melanome im Allgemeinen dünn (bis 1.5 mm; nur ein -metastasierender- Fall fand sich in der Dickengruppe von 3-5 mm), 80 % der primär knotigen Melanome dagegen sind über 1.5 mm dick. Von den superfiziell spreitenden Melanomen sind mehr als 60 % zwischen 1.5 und 3 mm dick und die akrolentiginösen Melanome verteilen sich über alle Dickenstufen.
   Die Abhängigkeit des Tumortyps vom Prognostischen Index ist signifikant (s=0.0000). Mehr als 60 % der LMM haben einen PI von -1, der PI von 76% der SSM bewegt sich zwischen 1 und 13 und der PI der knotigen Melanome ist in ca. 60 % der Fälle größer als 13. Vergleicht man die Metastasierungsraten der verschiedenen Melanomtypen bei gleichem PI (Tab.11), so sind sie nicht signifikant voneinander verschieden. Für die klinische Beurteilung eines Melanoms kann daher der Typ gewisse Hinweise geben, nach histologischer Untersuchung verliert er jedoch seine Bedeutung zugunsten des Prognostischen Index.

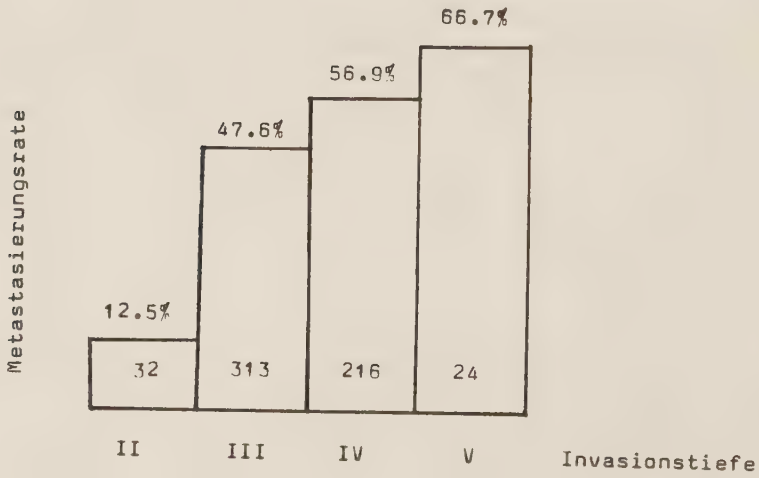
Tab.11: Die Metastasierungsraten der verschiedenen Melanomtypen in Abhängigkeit vom Prognostischen Index

PI	LMM	ALM	SSM	NM	s
- 1.00	13.3 % (15)	0.0 % (3)	9.3 % (43)	30.8 % (13)	0.2
1.01- 6.00	28.6 % (7)	33.3 % (6)	21.9 % (73)	20.3 % (59)	0.9
6.01-13.00	0.0 % (1)	100.0 % (1)	56.8 % (37)	35.7 % (56)	0.1
13.01-70.00	100.0 % (1)	100.0 % (5)	67.2 % (67)	73.4 % (128)	0.4
über 70.00	-	-	100.0 % (13)	86.0 % (57)	0.3
gesamt	20.8 % (24)	53.3 % (15)	42.5 % (233)	57.2 % (313)	0.0002

In Klammern sind die Fallzahlen angegeben

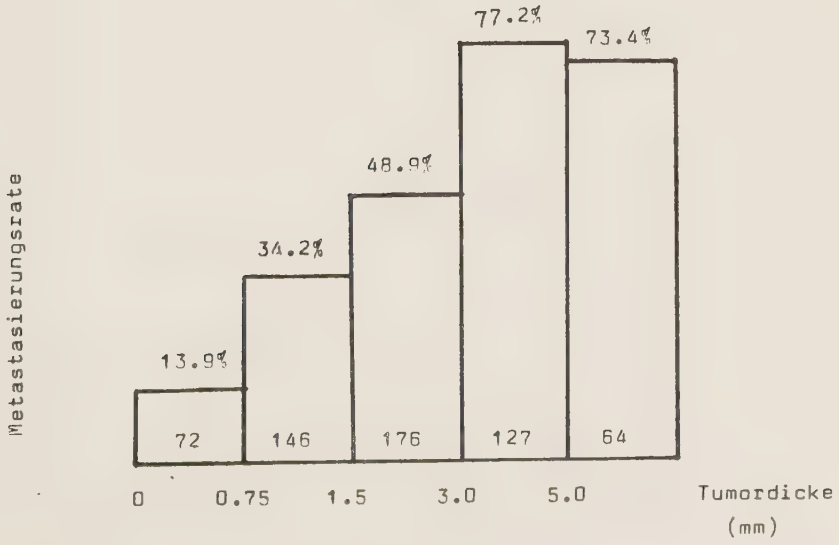
7. Die Invasionstiefe ist prognostisch signifikant (s= 0.0000, Abb.2). Allerdings haben nur 32 Fälle (Invasionstiefe II) eine gute und nur 24 Fälle eine schlechtere Prognose (Invasionstiefe V).

Abb.2: Invasionstiefe und Metastasierungsrate



8. Die Tumordicke ist ein wichtiges Kriterium für die Prognosestellung (s=0.0000) - zugleich ein besseres als die Invasionstiefe, wie der Vergleich der Abbildungen 2 und 3 zeigt. Außerdem sind Invasionstiefe und Tumordicke stark voneinander abhängig (im Korrelationstest s=0.0000). Tabelle 12 veranschaulicht, daß bei bekannter Dicke die Invasionstiefe keine zusätzliche Information liefert.

Abb.3: Tumordicke und Metastasierungsrate



Tab.12: Tumordicke und Invasionstiefe

Tumordicke (mm)		-0.75	0.76-1.50	1.51-3.00	3.01-5.00	über 5.00
Invasionstiefe	II	6.9 % (29)	33.3 % (3)	-	-	-
	III	18.6 % (43)	34.3 % (108)	52.3 % (86)	75.9 % (54)	81.8 % (22)
	IV	-	34.3 % (35)	44.8 % (87)	77.9 % (68)	73.1 % (26)
	V	-	-	66.7 % (3)	80.0 % (5)	62.5 % (16)
s		0.4	0.4	0.5	0.9	0.4

Angegeben ist die Metastasierungsrate; in Klammern darunter die Fallzahl

g. Der Mitosenindex ist prognostisch signifikant (s= 0.0000, Abb.4). Die durchschnittliche Mitosenrate bei metastasierenden Melanomen ist drei mal so hoch wie bei nichtmetastasierenden Tumoren (13.8 gegenüber 4.6 Mitosen/mm^2). Abbildung 5 zeigt die Beziehung zwischen Tumordicke und Mitosenindex (s=0.0000): der mittlere Mitosenindex wächst zwar mit zunehmender Dicke, aber die Mittelwerte der metastasierenden Fälle sind stets deutlich größer als die der nichtmetastasierenden und die Streuung ist sehr groß. In Tabelle 13 erkennt man außerdem, daß der Mitosenindex bei jeder Dickenstufe prognostische Bedeutung hat.

Abb.4: Mitosenindex und Metastasierungsrate

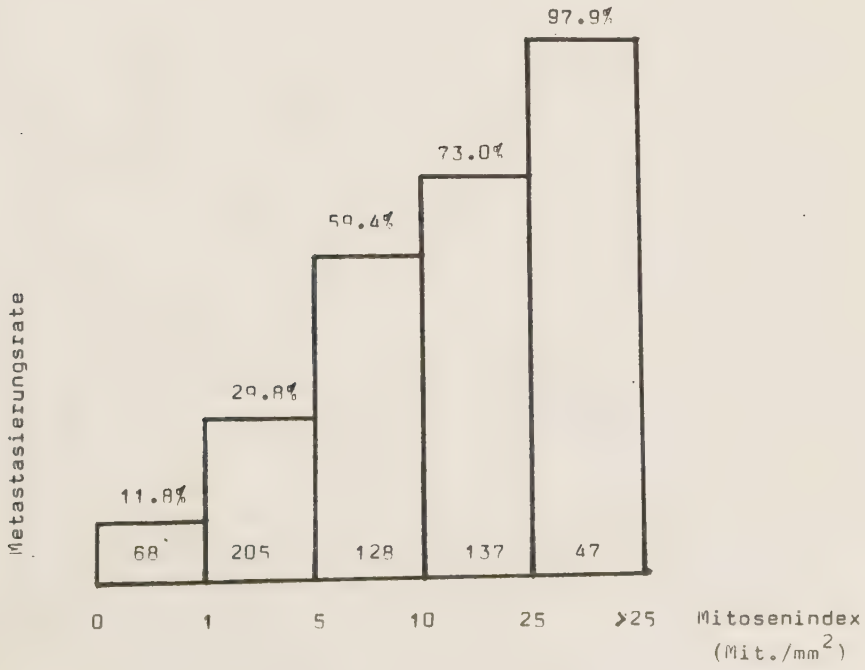
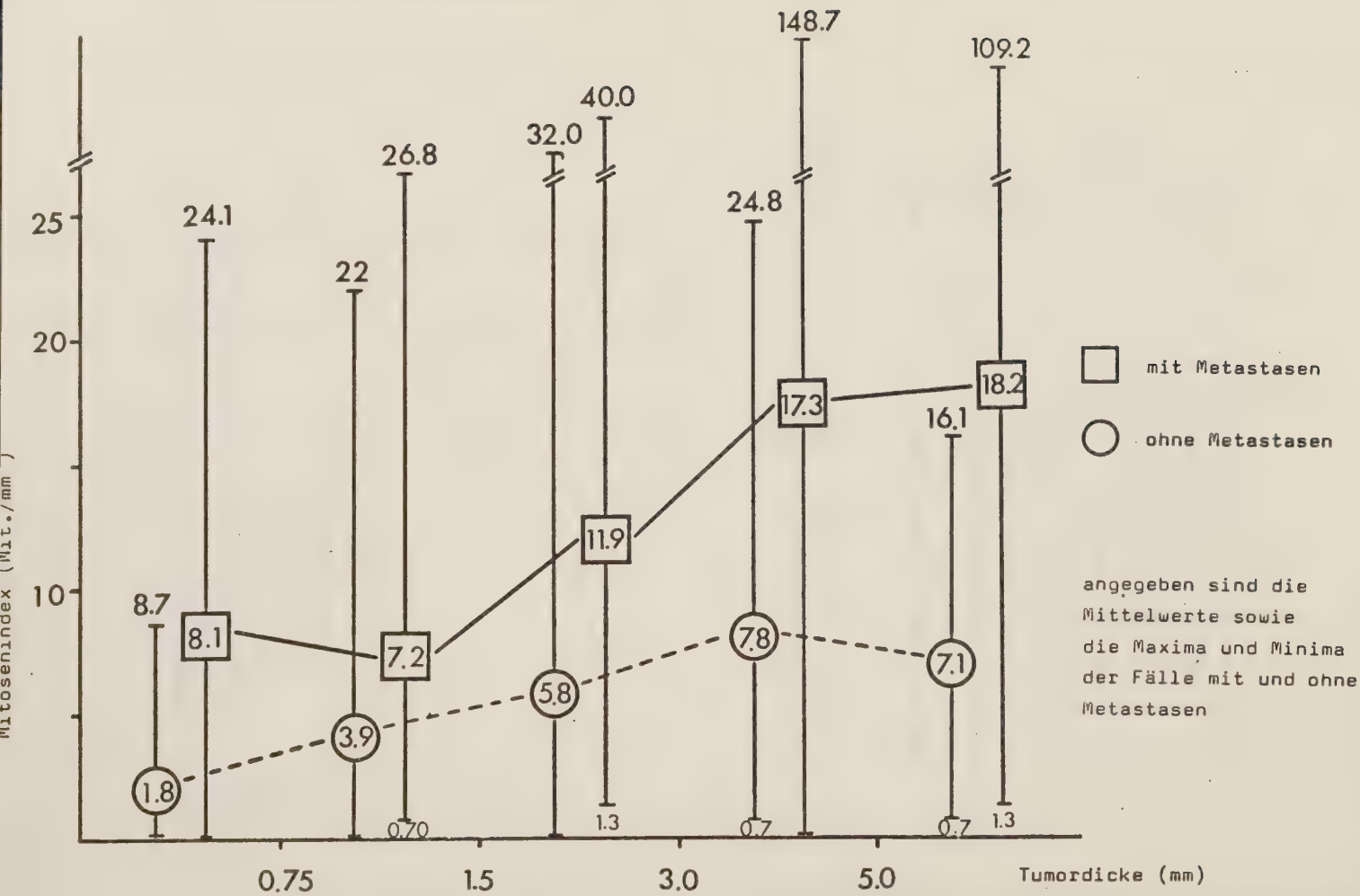


Abb.5: Tumordicke und Mitosenindex



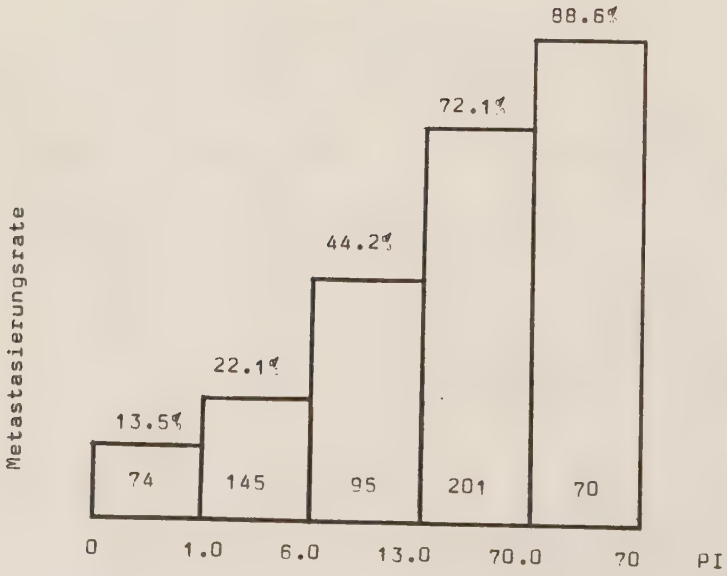
Tab.13: Tumordicke und Mitosenindex

Tumordicke (mm)		-0.75	0.76-1.50	1.51-3.00	3.01-5.00	über 5.00
Mitosenindex (Mit./mm^2)	- 1.0	6.3 % (32)	16.7 % (18)	0.0 % (12)	75.0 % (4)	0.0 % (2)
	1.1- 5.0	10.0 % (30)	25.3 % (79)	34.3 % (64)	45.0 % (20)	58.3 % (12)
	5.1-10.0	16.7 % (6)	51.6 % (31)	53.7 % (41)	76.5 % (34)	68.8 % (16)
	10.1-25.0	100.0 % (4)	56.3 % (16)	66.0 % (47)	81.6 % (49)	76.2 % (21)
	über 25.0	-	100.0 % (2)	91.7 % (12)	100.0 % (20)	100.0 % (13)
s		0.0000	0.002	0.0000	0.001	0.002

Angegeben ist die Metastasierungsrate; in Klammern darunter die Fallzahl

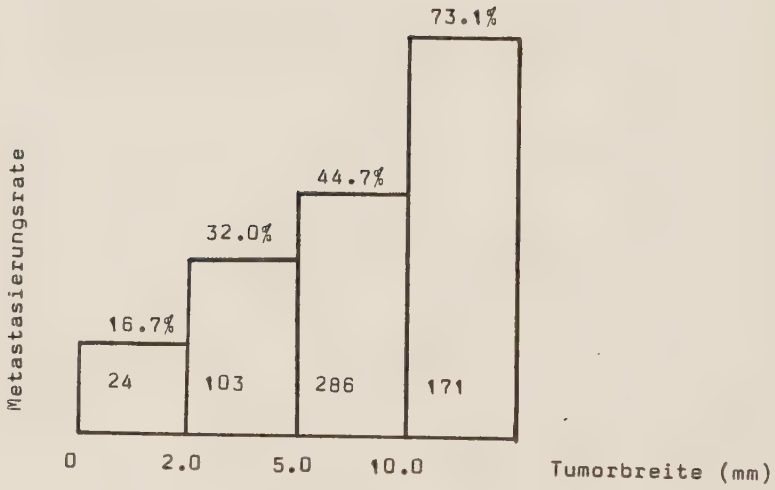
10. Der Prognostische Index hat die höchste prognostische Aussagekraft (s=0.0000, Tab.2, Abb.6).

Abb.6: Prognostischer Index und Metastasierungsrate



11. Die histologische Tumorbreite ist von prognostischer Bedeutung (s=0.0000, Abb.7). Die durchschnittliche Breite bei metastasierenden Melanomen ist um 50 % größer als bei nichtmetastasierenden (10.38 mm gegenüber 6.9 mm). Je größer der Tumor klinisch erscheint (D_1), desto größer ist auch die histologische Breite (s=0.0000).Auch die Abhängigkeit von der Tumordicke, dem Mitosenindex und dem Prognostischen Index ist signifikant (s=0.0000): dünne bzw. mitosenarme bzw. Tumoren mit kleinem PI sind eher schmal, dicke, mitosenreiche Melanome und solche mit hohem PI dagegen breit. Tabelle 14 zeigt die Metastasierungsraten bei verschiedenen Tumorbreiten und jeweils gleicher Tumordicke.

Abb.7: Tumorbreite und Metastasierungsrate



Tab.14: Tumordicke und Tumorbreite

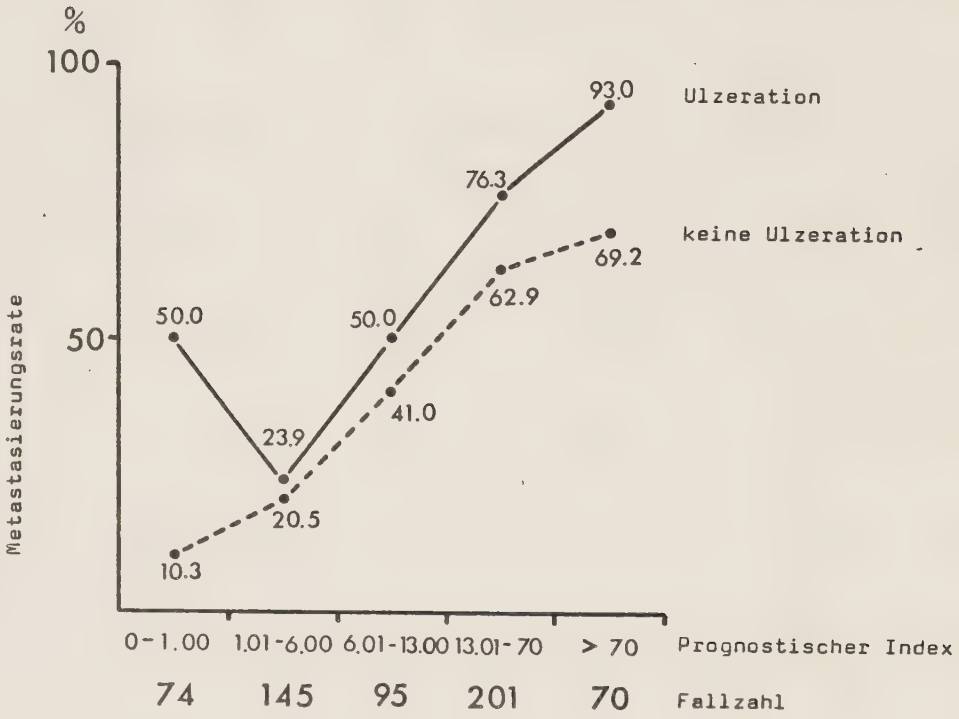
Tumordicke (mm)		-0.75	0.76-1.50	1.51-3.00	3.01-5.00	über 5.00
Tumorbreite (mm)	- 2.0	0.0 % (3)	13.3 % (15)	40.0 % (5)	-	0.0 % (1)
	2.1 - 5.0	19.2 % (26)	22.7 % (44)	50.0 % (26)	71.4 % (7)	-
	5.1 -10.0	12.5 % (32)	36.8 % (68)	41.7 % (103)	71.6 % (67)	50.0 % (14)
	über 10.0	10.0 % (10)	68.4 % (19)	66.7 % (42)	84.6 % (52)	81.3 % (48)
s		0.7	0.001	0.06	0.2	0.02

Angegeben ist die Metastasierungsrate; in Klammern darunter die Fallzahl

12. 303 maligne Melanome zeigten Ulzeration; sie wiesen eine signifikant höhere Metastasierungsrate auf als die nicht ulzerierten Tumoren (64.4 % gegenüber 34.0 %, s=0.0000). Die Abhängigkeit von Tumordicke, Mitosenindex und Prognostischem Index war signifikant (s=0.0000). Bei jeweils gleicher Tumordicke bzw. bei gleichem PI ist nur bei einer Tumordicke von mehr als 3 mm bzw. bei einem PI≤1 die Metastasierungshäufigkeit bei ulzerierten und nicht ulzerierten Melanomen signifikant verschieden (Abb.8).

13. Die Erhabenheit des Tumors spielt eine prognostisch signifikante Rolle (s=0.0000): 61.3 % der 331 exophytisch wachsenden Melanome hatten Rezidive, aber nur 37.4 % der 147 indifferent und 30.8 % der 107 endophytisch wachsenden. Bei jeweils gleicher Tumordicke waren diese Unterschiede jedoch nicht mehr signifikant (Tab.15).

Abb.8: Ulzeration und Metastasierungsrate, bezogen auf den Prognostischen Index



Tab.15: Tumordicke und Erhabenheit des Tumors

Tumordicke (mm)	-0.75	0.76-1.50	1.51-3.00	3.01-5.00	über 5.00
endophytisch	7.1 % (42)	43.2 % (37)	35.3 % (17)	80.0 % (5)	66.7 % (6)
indifferent	24.0 % (25)	23.0 % (61)	48.7 % (39)	71.4 % (14)	75.0 % (8)
exophytisch	20.0 % (5)	41.7 % (48)	50.8 % (120)	77.8 % (108)	74.0 % (50)
s	0.14	0.05	0.5	0.9	0.9

Angegeben ist die Metastasierungsrate; in Klammern darunter die Fallzahl

14. Von den vier verschiedenen Zelltypen haben allein die kleinen lymphozytenartigen Zellen eine prognostische Bedeutung (s=0.0000, Tab.16); sie wurden in 71 Fällen beobachtet, von denen 58 metastasierten. Die Abhängigkeit des Zelltyps von der Tumordicke und dem PI ist nicht signifikant (s=0.02 bzw. s=0.006). Bei jeweils gleichem PI ist zwar die Metastasierungsrate bei Tumoren mit lymphozytenartigen Zellen höher, angesichts der niedrigen Fallzahlen ergibt sich aber keine Signifikanz. Auch die Anzahl der bei einem Tumor zu beobachtenden Zelltypen hilft bei der Prognosestellung nicht weiter (s=0.3, Tab.17).

Tab.16: Zelltyp und Metastasierungsrate

Zelltyp	Metastasierungsrate	Fallzahl	s
epitheloid	41.7 %	108 (18.5%)	0.08
globoid	50.2 %	546 (93.3%)	0.5
spindelzellig	44.6 %	139 (23.8%)	0.2
lymphozytenartig	81.7 %	71 (12.1%)	0.0000

In Klammern der prozentuale Anteil der Fälle, bei denen der entsprechende Zelltyp beobachtet wurde

Tab.17: Anzahl der Zelltypen und Metastasierungsrate

Anzahl der Zelltypen	Metastasierungsrate	Fallzahl
ein Typ	47.7 %	321
zwei Typen	51.4 %	249
drei Typen	66.7 %	15

15. Die prognostische Bedeutung der Zellatypie ist praktisch kaum verwertbar, da die Gruppe mit schlechter Prognose nur 12 Fälle umfaßt (s=0.003, Tab.18).

Tab.18: Atypiegrad und Metastasierungsrate

Atypie	Metastasierungsrate	Fallzahl
keine	44.9 %	296
gering	50.8 %	199
mittel	59.0 %	78
stark	91.7 %	12

16. Auch die Beobachtung einer entzündlichen Begleitreaktion weist zwar auf eine günstigere Prognose hin (s=0.003), die Metastasierungsraten bewegen sich aber immer im mittleren Bereich (Tab.19).

Tab.19: Entzündungsgrad und Metastasierungsrate

Entzündung	Metastasierungsrate	Fallzahl
keine	65.0 %	100
gering	48.6 %	296
mittel	45.5 %	145
stark	36.4 %	44

17. Infiltratives Wachstum trat in 214 Fällen auf, davon entwickelten 128 Metastasen, das sind 59.8 % gegenüber 43.9 % bei fehlender Infiltration tieferer Schichten (s=0.003).

18. Von den 32 malignen Melanomen mit Invasionstiefe II zeigte drei Regression, bei einem davon traten später Metastasen auf.

19. 94.9 % der Fälle mit Gefäßinvasion entwickelten Metastasen, von den Fällen ohne Gefäßinvasion 44.7 % (s=0.0000). Allerdings wurden nur in 59 Fällen Tumorzellen in Gefäßen nachgewiesen. Es bestand außerdem eine Korrelation mit der Tumordicke und dem Prognostischen Index (s=0.0000); so wisen z.B. 81.4 % der Melanome mit Gefäßinvasion

einen PI von mehr als 13 auf. Geringer war der Zusammenhang mit Ulzeration (s=0.006) und Infiltration (s=0.005).

20. In 38 Fällen wurde ein begleitender Naevuszellnaevus beobachtet, von denen 39.5 % metastasierten. Wegen der geringen Fallzahl war dies prognostisch nicht signifikant (s=0.24).

2. Die Klassifikation des malignen Melanoms mittels Kombination der Kriterien

Mittels der histologischen Parameter Tumordicke, Mitosenindex und Prognostischer Index wird eine prognostische Gruppierung der Fälle vorgenommen. Dann wird versucht, durch zusätzliche Verwendung weiterer histologischer und auch klinischer Daten das maligne Potential der Tumoren noch exakter zu bestimmen. Dabei muß berücksichtigt werden, inwieweit die Kriterien voneinander abhängig sind.

a) Melanome niedriger Malignität

Von 72 Fällen mit einer Tumordicke unter 0.76mm bekamen 13.9 % später Metastasen. Bei einem Mitosenindex von maximal 10 Mit./mm^2 wurden vier metastasierende Fälle ausgeschlossen; dadurch sinkt die Metastasierungsrate auf 8.8 % von 68 Fällen. Schließt man Fälle mit einem Mitosenindex von mehr als 5 Mit./mm^2 und/oder einem größten klinischen Durchmesser D_1 von mehr als 30mm aus, so entfallen weitere 11 Fälle, nur zwei davon mit späterer Metastasierung, sodaß die Metastasierungsrate nur gering -auf 7.3 %- gesenkt wird (Abb.9). Von diesen 11 Fällen hatten sechs einen Mitosenindex zwischen fünf und 10 Mit./mm^2; nur einer davon metastasierte. Von acht Fällen mit einem Durchmesser von mehr als 30mm rezidivierten zwei, davon einer mit einem Mitosenindex von 10.7 Mit./mm^2. Es fanden sich keine weiteren Kriterien, bei denen sich eine deutliche Beziehung zu niedrigem Metastasierungsrisiko nachweisen ließ.

Abb.9: Melanome niedriger Malignität

n=72 (13.9 %)	Tumordicke $\leq$0.75 mm
n=68 (8.8 %)	Tumordicke $\leq$0.75 mm und Mitosenindex $\leq$10 Mit./mm^2
n=55 (7.3 %)	Tumordicke $\leq$0.75 mm und Mitosenindex $\leq$5 Mit./mm^2 und D_1 $\leq$30 mm

In Klammern die Metastasierungsrate

b) Melanome hoher Malignität

Die besten Ergebnisse wurden mittels des Mitosenindex erzielt: von 47 Fällen mit mehr als 25 Mit./mm^2 entwickelten 97.9 % Metastasen (Abb.4). Bei Verwendung anderer Kriterien bzw. deren Kombination wird zwar die Zahl der Fälle mit hohem Risiko erhöht, der prozentuale Anteil der metastasierenden Fälle sinkt jedoch deutlich. Bei einem Prognostischen Index von mindestens 13 werden 271 Fälle erfaßt, von denen 76.4 % rezidivierten. Wenn man zusätzlich Gefäßinvasion (11 Fälle) und Ulzeration dicker Tumoren (10 Fälle) beachtet, so kommen 20 Fälle hinzu (ein Fall wies beide Merkmale auf), und die Rezidivquote sinkt nur gering auf 75.6 %. Nimmt man außerdem noch die Melanome mit einer histologischen Breite von mehr als 10 mm in die Gruppe mit hohem Risiko auf, so vergrößert sie sich auf 325 Fälle, von denen 72.3 % metastasierten. Ähnlich verhält es sich, wenn man statt dessen die Fälle mit kleinen lymphozytenartigen Zellen hinzunimmt: von 315 Fällen weisen 73.0 % Metastasen auf. Bei zusätzlicher Berücksichtigung starker Zellatypie kommen nur drei Fälle hinzu, von denen einer Rezidive entwickelte (Abb.10).
Es besteht nun die Möglichkeit, die Melanome hoher Malignität aufzuteilen in eine Gruppe mit hohem und eine mit sehr hohem Metastasierungsrisiko (Abb.11). Man unterscheidet dabei Tumoren mit einem Prognostischen Index von mindestens 13 oder Ulzeration bei großer Dicke (194 Fälle, davon 63.9 % metastasierend) von Melanomen mit einem Mitosenindex von mindestens 25 Mit./mm^2 oder mit Gefäßinvasion; auch Melanome hoher Malignität, die palmoplantar oder subunqual lokalisiert sind, werden in diese Gruppe mit sehr hohem Risiko aufgenommen (97 Fälle, 95.9 % mit Metastasen).

Abb.10: Melanome hoher Malignität

n=271 (76.4 %)	Prognostischer Index ≥13
n=291 (75.6 %)	Prognostischer Index ≥13 oder Gefäßinvasion oder Ulzeration (Dicke ≥3 mm)
n=325 (72.3 %)	Prognostischer Index ≥13 oder Gefäßinvasion oder Ulzeration (Dicke ≥3 mm) oder Tumorbreite ≥10 mm

In Klammern die Metastasierungsrate

Abb.11: Melanome hoher und sehr hoher Malignität

n=194	n=97
(63.9 %)	(95.9 %)
PI ≥13 oder Ulzeration bei Dicke ≥3 mm	Mitosenindex ≥25 Mit./mm^2 oder Gefäßinvasion oder Melanome hoher Malignität mit palmoplantarer Lokalisation

c) die Analyse von Geschlecht und Lokalisation

Die zwei klinischen Kriterien Lokalisation und Geschlecht sind - nach den makroskopischen Ausmaßen des Tumors, welche ja stark mit den histologischen Maßen korreliert sind - die besten klinischen Prognostikatoren (Tab.2). Innerhalb der gebildeten Risikogruppen wird mit Hilfe des Chi-Square-Tests untersucht, ob sie die prognostische Vorhersage zu verbessern vermögen.

1. niedrige Malignität

Wegen der geringen Fallzahl (68 Fälle) war keine statistische Auswertung möglich.

2. hohe Malignität

Bei der Analyse wurde von der Gruppe ausgegangen, die mit Hilfe von Prognostischem Index, Mitosenindex und Ulzeration gebildet worden war. Für alle Fälle zusammenbetrachtet war die Metastasierungsrate unabhängig vom Geschlecht (s=0.08), aber abhängig von der Lokalisation des Tumors (s=0.001). Unterscheidet man nach Geschlecht, so ist die Rezidivquote nur bei Frauen statistisch signifikant abhängig von der Lokalisation (s=0.005), bei Männern hingegen nicht (s=0.6). Auch spielte bei gleicher Lokalisation das Geschlecht keine signifikante Rolle für die Metastasierung (Tab.20).

3. mittlere Malignität

In dieser Gruppe bestehen keine statistisch bedeutsamen Unterschiede in der Metastasierung, die sich auf Geschlecht oder Lokalisation zurückführen ließen (Tab. 21).

Tab.20: Die Metastasierungsraten von Melanomen hoher Malignität in Abhängigkeit von Geschlecht und Lokalisation

	Stamm	Kopf	Hals	Extremitäten	palmoplantar	gesamt	s
Frauen	91.2 % (34)	60.0 % (15)	55.6 % (9)	63.7 % (102)	100 % (9)	70.4 % (169)	0.005
Männer	82.4 % (68)	85.7 % (7)	66.7 % (3)	74.4 % (39)	100 % (5)	80.3 % (122)	0.6
gesamt	85.3 % (102)	68.2 % (22)	58.3 % (12)	66.7 % (141)	100 % (14)	74.6 % (291)	0.001
s	0.4	n.s.	n.s.	0.3	n.s.	0.08	

Prognostischer Index ≥13 oder Gefäßinvasion oder Ulzeration (Tumordicke über 3.00mm).

In Klammern jeweils die absolute Fallzahl

Tab.21: Die Metastasierungsraten von Melanomen mittlerer Malignität in Abhängigkeit von Geschlecht und Lokalisation

	Stamm	Kopf	Hals	Extremitäten	palmoplantar	gesamt	s
Frauen	34.5 % (29)	16.7 % (18)	50.0 % (2)	25.9 % (112)	25.0 % (8)	26.6 % (169)	0.6
Männer	45.2 % (31)	36.4 % (11)	-	30.0 % (20)	33.3 % (3)	38.5 % (65)	0.7
gesamt	40.0 % (60)	24.1 % (29)	50.0 % (2)	26.5 % (132)	27.3 % (11)	29.9 % (234)	0.3
s	0.6	n.s.	-	0.9	n.s.	0.2	

Tumordicke>0.75 mm, Prognostischer Index<13, keine Gefäßinvasion, keine Ulzeration dicker Tumoren (≥3mm).

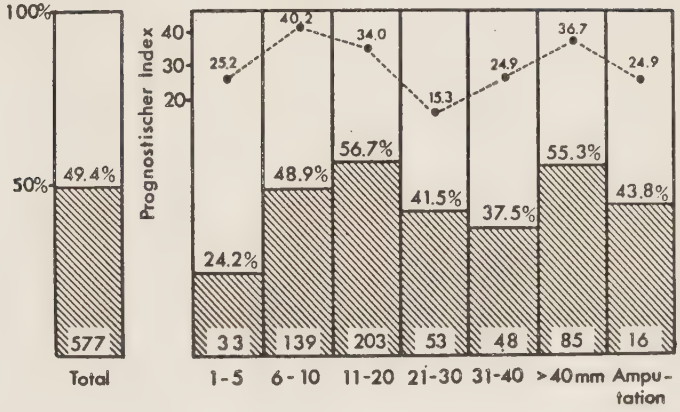
In Klammern jeweils die absolute Fallzahl

3. Die prognostische Bedeutung des Resektionsabstandes unter besonderer Berücksichtigung der lokalen Rezidive

a) Der Zusammenhang zwischen Resektionsabstand und Metastasierungsrate

Da der mittlere Resektionsabstand metastasierender und nichtmetastasierender Melanome praktisch gleich ist (Tab.1), wird man der Größe des Sicherheitsabstandes zunächst keine Bedeutung für die Zukunft des Patienten beimessen. Nun deckt aber der Chi-Square-Test einen signifikanten Zusammenhang zwischen Resektionsabstand und Prognose auf (s=0.0000): betrachtet man Abbildung 12, so sieht man, daß bei unterschiedlichen Resektionsabständen die Metastasierungsraten zwischen 24 % und 57 % schwanken, wobei die günstigsten Werte bie sehr kleinen und bei mittleren Resektionsabständen erreicht werden. Der Zusammenhang zwischen der Größe des Resektionsabstandes und der Rezidivquote ist also nicht linear. Erwartungsgemäß ist auch der Korrelationskoeffizient zwischen Resektionsabstand und Metastasenrate sehr niedrig (K=0.0033, s=0.5), schließt also ebenfalls eine Linearität aus.
Es erhebt sich nun die Frage, welche Ursachen diese unterschiedlichen Metastasierungsraten haben. Wie Tabelle 22 zeigt, sind sie teilweise durch die unterschiedlichen Prognostischen Indices zu erklären, d.h. die Fälle sind hinsichtlich ihres Schweregrades nicht gleichmäßig auf die sechs Therapiegruppen verteilt (vergleiche auch Abb.12). Bemerkenswert ist, daß bei Tumoren mit gleichem Prognostischen Index die Metastasierungsraten bei unterschiedlichen Resektionsabständen nicht signifikant verschieden sind (s>0.4). Auch besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der

Abb.12: Resektionsabstand und Metastasierungsrate



Lokalisation und der Größe des Sicherheitsabstandes (s=0.0000). So sind in der Gruppe mit den wenigsten Metastasen (Resektionsabstand 1-5 mm) fast die Hälfte der Tumoren am Kopf lokalisiert, der ja - unabhängig vom Resektionsabstand - die niedrigste Rezidivquote aufweist. In den beiden ungünstigsten Gruppen (Resektionsabstand 11-20 mm und >40 mm) kamen dagegen auch die ungünstigsten Lokalisationen (Stamm und palmoplantar) am häufigsten vor.

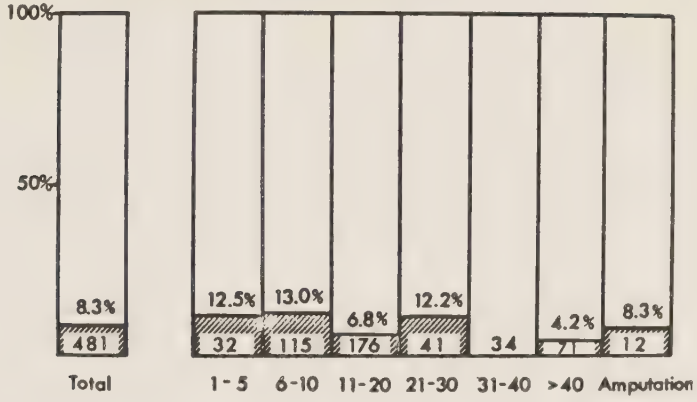
Tab.22: Die Mittelwerte des Resektionsabstandes, der Tumordicke und des Prognostischen Index für unterschiedliche Resektionsabstände

Resektionsabstand (mm)	Fallzahl	mittlerer Resektionsabstand (mm)	mittlere Tumordicke (mm)	mittlerer Prognostischer Index
1- 5	33	4.3	2.37	25.2
6-10	139	9.6	2.64	40.2
11-20	203	17.3	2.63	34.0
21-30	53	28.3	2.25	15.3
31-40	46	37.5	2.81	24.9
>40	87	50.2	2.65	36.7

b) Die Beziehung zwischen dem Resektionsabstand und dem Auftreten von Lokalrezidiven

Abbildung 13 veranschaulicht die Beziehung zwischen dem Resektionsabstand und dem Auftreten von Lokalrezidiven. Nur 2.9% (3 Fälle) mit einem Resektionsabstand von mindestens 30 mm entwickelten Lokalrezidive, dagegen 10% (36 Fälle) mit einem Sicherheitsabstand von weniger als 30 mm (s=0.02). Der mittlere Resektionsabstand der Fälle, welche Lokalrezidive entwickelten, ist dementsprechend deutlich kleiner als der mittlere Abstand aller Fälle (Tab. 23). Aus Tabelle 23 ist außerdem ersichtlich, daß bei Melanomen mit lokalen Rezidiven die Mittelwerte der Tumordicke und des Prognostischen Index deutlich höher sind als die der übrigen Tumoren. 32 (82.1%) der Fälle mit Lokalrezidiven entfielen auf die Gruppe mit hohem Risiko, 4 Fälle auf die Gruppe mit mittlerem Risiko und nur zwei Fälle auf die Gruppe mit niedrigem Risiko.

Abb.13: **Resektionsabstand und Lokalrezidive**



Tab.23: Die Mittelwerte des Resektionsabstandes, der Tumordicke und des Prognostischen Index für die Gesamtheit der Fälle, Fälle ohne Metastasen, mit Metastasen und mit Lokalrezidiven

	Resektionsabstand	Tumordicke	Prognostischer Index
Gesamtzahl (n=561)	24.54 mm	2.64 mm	33.1
metastasenfrei (n=283)	24.48 mm	1.85 mm	11.1
metastasierend (n=278)	24.60 mm	3.44 mm	55.4
Lokalrezidive (n=39)	19.36 mm	4.23 mm	72.1

Es fehlen die Fälle mit Amputation

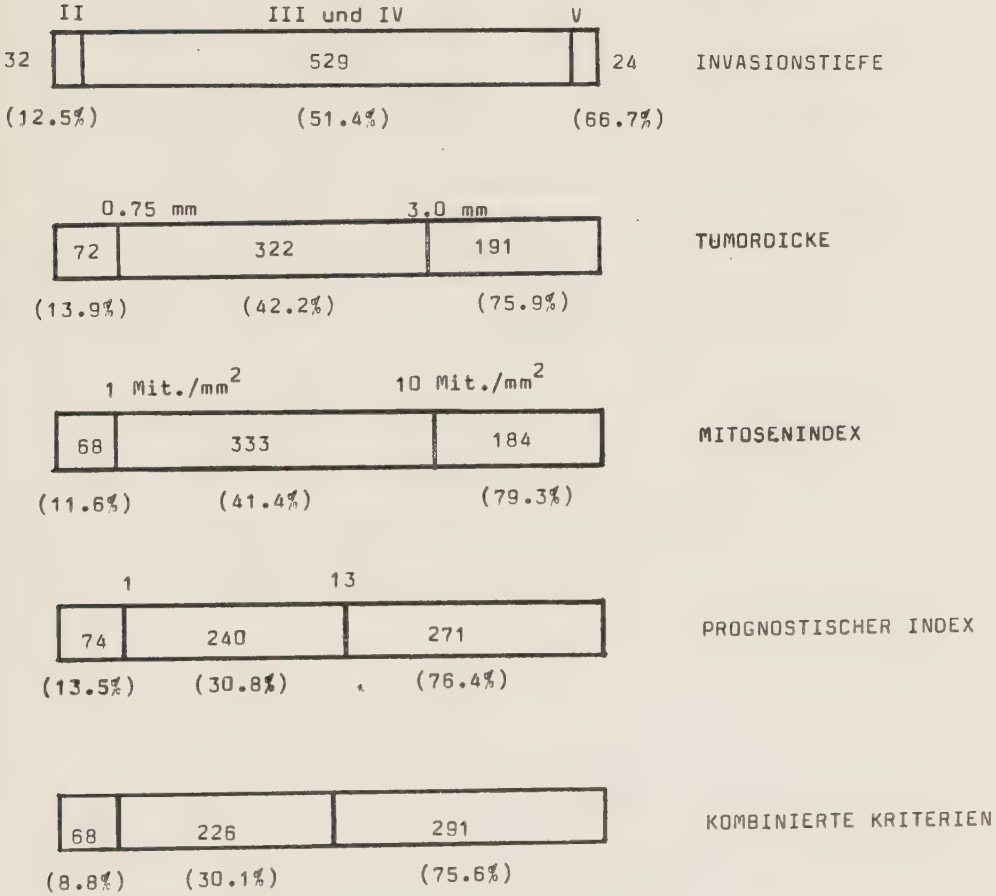
V. DISKUSSION

1. Die prognostische Bedeutung der Einzelkriterien

Den ersten international anerkannten Maßstab für die prognostische Beurteilung des malignen Melanoms setzten Clark und Mimh mit der Festlegung der fünf Invasionstiefen (10). Später stellte Breslow die Überlegenheit der Tumordicke als prognostisches Kriterium fest (6). Die Güte dieses histologischen Merkmals wurde in zahlreichen Studien bestätigt (z.B. Cascinelli 1980, Day 1981, van der Esch 1981 usf.). Auch Balch sieht in der Tumordicke den zuverlässigsten Parameter zur Beurteilung der Malignität (4, 5). Außerdem bemerkt er bei der Untersuchung weiterer Kriterien, daß " die meisten dieser Variablen .... ihren prognostischen Wert durch Korrelation mit der Dicke des Melanoms " erhalten (4).
Einen neuen Aspekt in der Bewertung der Metastasierungswahrscheinlichkeit brachte die Bestimmung des Mitosenindex und seine Kombination mit der Tumordicke im Prognostischen Index (26). Die meisten Autoren, die den Mitosenindex bzw. einfach die Häufigkeit von Mitosen in ihren Arbeiten berücksichtigten, stellten einen Einfluß auf die Prognose des malignen Melanoms fest (12, 15, 17, 19; anders dagegen Larsen 1979).
Ein weiteres fast allgemein anerkanntes signum mali ominis ist die Ulzeration des Tumors (5, 11, 19, 24).
Daneben gibt es zahlreiche prognostische Parameter, wie z.B. Geschlecht, Lokalisation, Gefäßinvasion oder Tumortyp, deren Bedeutung umstritten ist. In dieser Arbeit wurde nun versucht, sowohl bereits anerkannte als auch umstrittene Kriterien zu untersuchen und Zusammenhänge zwischen ihnen aufzuzeigen.

Ausschlaggebend für die Prognose des malignen Melanoms sind nach diesen Untersuchungen das Tumorvolumen und die mit diesem in engem Zusammenhang stehende Häufigkeit der Zellteilung. Dementsprechend erwies sich der Mitosenindex als bestes Einzelkriterium (Tab.2), gefolgt von Tumordicke und -breite und den makroskopischen Ausmaßen.
Bemerkenswert ist, daß die Ausagekraft von Wachstumstyp (exophytisch - endophytisch) und Invasionstiefe offensichtlich nur auf der Korrelation mit der Tumordicke beruht. Auch dies ist ein Beleg dafür, daß nur das Volumen des Tumors, nicht aber seine Form die Prognose bestimmt. Ähnlich konnte auch die prognostische Bedeutung des Tumortyps erklärt werden: bei gleichen histologischen Voraussetzungen sind keine statistisch signifikanten Unterschiede der Metastasierungsraten verschiedener Tumortypen mehr nachweisbar (Tab.11, ähnlich v.d.Esch 1980).
Das allen anderen überlegene prognostische Kriterium ist der Prognostische Index. Die Zahl der falsch positiven und der falsch negativen Fälle ist am geringsten (Tab.2) und die Gruppe mit niedrigem Metastasierungsrisiko und v.a. die Gruppe mit hohem Risiko werden am größten unter Zuhilfenahme des PI (Abb.14). Der Mitosenindex ist ihm im Bereich des niedrigen Metastasierungsrisikos durchaus ebenbürtig; bei nur sechs Fällen weniger ist die Metastasierungshäufigkeit sogar um 1.9 % niedriger als bei der Gliederung durch den PI. Allerdings fällt die Gruppe mit hohem Risiko im Vergleich zu der mit Hilfe des PI gebildeten wesentlich kleiner aus, sodaß 333 Fälle (56.9 % der Gesamtzahl) in der Gruppe mit mittlerem Risiko verbleiben, beim PI dagegen nur 240 Fälle, das sind 41.0 %.

Abb.14: Prognostische Klassifikation des malignen Melanoms anhand verschiedener Kriterien



Tumordicke $\leq$ 0.75 mm
und Mitosenindex $\leq$ 10 Mit./mm^2

PI $\geq$ 13
oder Gefäßinvasion
oder Ulzeration (Tumordicke $\geq$ 3 mm)

Ähnlich, nur etwas ungenauer, sind die Ergebnisse bei Auswertung der Tumordicke. Mitosenindex und Dicke sind zwar miteinander korreliert (Korrelationskoeffizient 0.33, s=0.0000), da mit zunehmender Dicke auch die Zahl der Mitosen steigt, aber sie vermögen sich in ihrem Informationsgehalt nicht gegenseitig zu ersetzen (Tab.13). Es ist daher voll gerechtfertigt, sie im Prognostischen Index, der leicht zu bestimmen und gut reproduzierbar ist, kombiniert einzusetzen.
Weitere Kriterien sind nur von begrenzter Bedeutung, wenn nicht, weil sie tatsächlich keinen Zusammenhang mit der Prognose aufweisen, so entweder wegen der Seltenheit ihres Auftretens oder wegen ihrer Korrelation mit Tumordicke oder PI. So ist z.B. die Gefäßinvasion ein im Bereich des hohen Risikos unübertroffenes Kriterium (95 % Metastasen). Man kann aber nur in 10 % der Fälle eindeutig Tumorzellen in den Gefäßen nachweisen (ähnlich Gilchrist 1977).
Ein ebenso seltenes Merkmal von hoher Zuverlässigkeit im Bereich des hohen Risikos ist das Auftreten kleiner lymphozytenartiger Zellen (71 Fälle, davon 81.7 % metastasierend).
Auch die Ulzeration von Tumoren ist ein Zeichen besonderer Malignität. Wie vorstehend ausgeführt, ist sie wegen der Korrelation mit Tumordicke, Mitosenindex und PI ebenfalls v.a. im Bereich des hohen Metastasierungsrisikos von Bedeutung.
Weiterhin fällt auf, daß infiltratives Wachstum die Prognose nicht wesentlich verändert. Auch die Zellatypie spielt nur eine Rolle, wenn sie stark ist (in ca. 2 % der Fälle).
Von den klinischen Kriterien konnte die prognostische Bedeutung der Größe des Tumors (D_1-D_3) durch die Korrelation mit den histologischen Werten erklärt werden. Ähnlich verhielt es sich mit dem Geschlecht;

auch hier verwischten sich zunächst signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich der Metastasierung bei Vergleich der histologischen Gegebenheiten.
Als günstigste Lokalisation erwies sich der Kopf, gefolgt von den Extremitäten. Stamm und Palmoplantarregion entwickelten deutlich mehr Rezidive. Auch hier wurden aber die histologischen Werte als Ursache dieser Unterschiede erkannt, sodaß insgesamt die klinischen Merkmale in ihrer Bedeutung hinter die histologischen Kriterien gesetzt werden müssen. Auf Geschlecht und Lokalisation wird im nächsten Abschnitt nochmals genauer eingegangen.

2. Die Kombination von Kriterien

Abbildung 14 zeigt einen Vergleich der verschiedenen Methoden, maligne Melanome in Risikogruppen einzuteilen.
Die Vorzüge einer Kombination verschiedener Kriterien gegenüber der Einteilung durch Invasionstiefe, Mitosenindex oder Tumordicke fallen deutlich ins Auge. Die Metastasierungsrate der Gruppe mit niedrigem Risiko sinkt auf weniger als 10 %, die Gruppe mit hohem Risiko wird um mehr als 100 Fälle größer und der Anteil der Fälle mit mittlerem Risiko sinkt auf 38.6 % der Gesamtzahl, wogegen diese Gruppe z.B. bei der Tumordicke 55 % aller Patienten umfaßt.
Eine eindeutige Entscheidung zwischen der "Kombinationsmethode" und dem Prognostischen Index fällt dagegen schwerer. Die Ergebnisse für die Gruppe mit mittlerem - 41 % aller Fälle beim PI - und hohem Risiko sind bei Bestimmung durch kombinierte Kriterien nur um weniges besser. Allerdings erscheint eine Rezidivrate von 13.5 % für die Gruppe mit niedrigem Risiko einfach zu hoch. Erfreulich ist, daß man bei der Kombination mit nur fünf Kriterien auskommt. Dabei fällt wieder die Überlegenheit der histologischen Parameter gegenüber den klinischen Werten auf. Auch wenn z.B. die makroskopischen Maße des Tumors für sich allein gesehen gute Prognostikatoren sind, so bieten sie doch (natürlich mitbedingt durch die Korrelation zwischen beiden) zusätzlich zu den histologischen Werten keinen wesentlichen Informationszuwachs. Auch das Geschlecht der Patienten bringt keine zusätzlichen Erkenntnisse, und die Lokalisation spielt nur bei Frauen mit hohem Risiko eine signifikante Rolle: während die Metastasenrate für Melanome am Stamm und an Handflächen und Fußsohlen über 91 % beträgt, liegt sie für Tumoren an Hals, Kopf und Extremitäten zwischen 55.6 % und 63.7 %.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Kombination verschiedener Parameter einen deutlichen Fortschritt für die Prognosestellung des malignen Melanoms bedeutet. Eine Festsetzung der Metastasierungsrate auf unter 20 % für Patienten mit niedrigem Risiko bzw. auf über 50 % für hohes Risiko (19) erscheint überholt, wenn auf die dargestellte einfache Weise Rezidivquoten von 10 % bzw. 75 % bestimmt werden können.
Bezüglich der Einteilung der Fälle in Gruppen mit hohem (63.9 % Rezidive) und sehr hohem Risiko (95.9 % Rezidive) könnte man fragen, ob therapeutische Konsequenzen überhaupt in Betracht gezogen werden können, wenn in 64 % der Fälle Metastasen auftreten. Diese zusätzliche Gliederung kann aber in besonderen Fällen eine wichtige Entscheidungshilfe sein, so z.B. bei Patienten mit einer zusätzlichen schweren Erkrankung, bei welchen die zytostatische Therapie nur bei dringlichster Indikation vertretbar erscheint, oder bei Patienten, deren psychische Konstitution eine über die chirurgische hinausgehende Therapie erschwert. Es ist auch durchaus denkbar, daß in einigen Jahren unterschiedliche Therapieformen mit entsprechend unterschiedlichen Nebenwirkungen zur Verfügung stehen, deren Einsatz genauester Kontrolle bedarf.

3. Resektionsabstand und Lokalrezidive

Da die vorliegende Studie Fälle aus einem sehr langen Zeitraum und von verschiedenen Kliniken umfaßt, enthält sie auch genügend Tumoren, die mit einem kleinen oder sehr kleinen Resektionsabstand operiert wurden. Dadurch wird ein Vergleich verschiedener operativer Therapieformen erst möglich. Weiterhin erwies es sich als günstig, daß von den untersuchten Fällen nicht nur die Metastasierungsraten sondern auch die prognostisch relevanten Kriterien bekannt waren. Die Berücksichtigung dieser Kriterien ermöglichte es nämlich, die unterschiedlichen Rezidivquoten bei unterschiedlichem Resektionsabstand durch die uneinheitlichen prognostischen Voraussetzungen zu erklären. Die Tumordicke und insbesondere der Prognostische Index erreichen nämlich in den Gruppen, welche hohe Metastasierungsraten aufweisen, höhere Werte als in den übrigen (Tab.22 und Abb.12). Auch die Korrelation zwischen Resektionsabstand und Lokalisation erklärt Differenzen der Rezidivbildung. Z.B. ist die Metastasierungsrate bei malignen Melanomen mit kleinstem Resektionsabstand (1-5 mm) am niedrigsten, weil diese v.a. am Kopf lokalisiert sind (dort wiederum sind die histologischen Parameter - Tumordicke und PI - am günstigsten - man sieht hier deutlich die multiplen Zusammenhänge).
Es ergibt sich demnach kein Hinweis darauf, daß ein großer Resektionsabstand die Prognose beim malignen Melanom zu verbessern vermag (ebenso z.B. Bagley 1981, Elias 1977, Cascinelli 1980).
Auch bezüglich der Lokalrezidive ist das Ergebnis eindeutig: ein Resektionsabstand von mehr als 30 mm senkt das Risiko, ein Lokalrezidiv zu erleiden, von 10 % auf weniger als 3 %. Dies spricht dafür, diesen Sicherheitsabstand von drei Zentimetern auf jeden Fall einzu-

halten (ähnlich Cascinelli 1980, 25 Fälle, und Bagley 1981, allerdings nur sechs Fälle). Hier sind jedoch einige Anmerkungen zu machen. So fällt auf, daß vier Fälle mit Lokalrezidiven ohne weitere Metastasierung blieben. Man wird daher die Beziehung zwischen Primärtumor und Lokalrezidiv einerseits und Lokalrezidiv und Fernmetastasierung andererseits noch genauer untersuchen müssen. Weiterhin weisen die Fälle, die Lokalrezidive entwickelten, sogar noch wesentlich ungünstigere prognostische Parameter auf als der Durchschnitt der metastasierenden Fälle (Tab.23). Es ist daher zu prüfen, ob nicht etwa diese ungünstigen prognostischen Voraussetzungen an der Lokalrezidivierung Schuld tragen. Diese detaillierten Untersuchungen sind natürlich bei nur 40 Fällen nicht möglich. Man wird also sicherlich noch weitere Studien an umfangreicherem Material vornehmen müssen, um sich entgültig festlegen zu können. Vielleicht wird es dann möglich sein, den Resektionsabstand kleiner als 30 mm zu halten, wenn der Schnellschnitt ein Melanom niedriger Malignität ergibt, da dann wohl ein geringeres Risiko besteht, daß sich Lokalrezidive entwickeln.

VI. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Klinische Kriterien wie Geschlecht und Lokalisation, aber auch die makroskopischen Ausmaße und der Tumortyp ermöglichen nur eine grobe Einschätzung des Metastasierungsrisikos.
Eine genauere Prognosestellung ist nur mit Hilfe histologischer Kriterien möglich. Dabei müssen nur relativ wenige Faktoren berücksichtigt werden, da durch die Korrelation zwischen den Kriterien auf viele Parameter verzichtet werden kann.
Wichtig sind v.a. die Tumordicke, der Mitosenindex und der daraus errechnete Prognostische Index; außerdem sind unbedingt noch Gefäßinvasion, das Auftreten kleiner lymphozytenartiger Zellen und Ulzeration v.a. dikker Tumoren zu beachten, da diese drei Kriterien in jedem Fall für besondere Malignität sprechen.
Eine Kombination von Kriterien ist allein anhand dieser genannten fünf Faktoren (ohne kleine Zellen) möglich und auch sinnvoll, da sie eine wesentlich verbesserte Einteilung der Tumoren in Melanome hoher und niedriger Malignität erlaubt, ohne wesentlichen Mehraufwand zu erfordern.
Die Größe des Resektionsabstandes hat keinen Einfluß auf die Entwicklung von Metastasen, wohl aber auf die Lokalrezidivierung.
Obwohl Lokalrezidive nicht an der Entstehung von Fernmetastasen beteiligt zu sein scheinen, sollte, solange diese Zusammenhänge nicht zuverlässig geklärt sind, ein Resektionsabstand von 3 cm - bei Melanomen niedriger Malignität eventuell von 2 cm - zur Verhinderung von lokalen Rezidiven eingehalten werden.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In einer retrospektiven Studie wurden 585 Patienten mit primär kutanem malignem Melanom im klinischen Stadium I erfaßt. 294 dieser Patienten waren mindestens 5 Jahre metastasenfrei, in 291 Fällen traten Metastasen auf.
Untersucht wurde der Einfluß von 20 klinischen und histologischen Faktoren auf die Prognose des malignen Melanoms. Außerdem wurde die Beziehung zwischen der Größe des Resektionsabstandes und der Entwicklung von Metastasen und von Lokalrezidiven überprüft.
Es zeigte sich, daß vor allem Prognostischer Index, Tumordicke und Mitosenindex die Prognose beeinflussen. Beachtung verdienen außerdem Gefäßinvasion, kleine lymphozytenartige Zellen, Ulzeration und die Tumorbreite. Die prognostische Bedeutung von makroskopischer Größe, Lokalisation, Geschlecht, Infiltrationstiefe, Tumortyp, Erhabenheit, Zellatypie, entzündlicher Begleitreaktion und infiltrativem Wachstum beruht auf der Korrelation mit Prognostischem Index und Tumordicke. Die Dauer des Bestehens, das Alter des Patienten, ein begleitender Naevuszellnaevus und Regression zeigen keinen Zusammenhang mit der Metastasierung.
Mittels kombinierter Kriterien erfolgt eine Klassifikation des Melanoms in Tumoren niedriger Malignität (Tumordicke $\leq$ 0.75 mm und Mitosenindex $\leq$ 10 Mit./mm^2 - Metastasierungsrate 8.8 %) und Tumoren hoher Malignität (Prognostischer Index $\geq$ 13 oder Gefäßinvasion oder Ulzeration bei Tumordicke $\geq$ 3 mm - Metastasierungsrate 75.6 %). Eine Bestimmung von Melanomen sehr hoher Malignität (Metastasierungsrate 95.9 %) ist möglich.
Ein Zusammenhang zwischen der Größe des Resektionsabstandes und der Metastasenhäufigkeit war nicht nachzuweisen. Jedoch ist wegen der deutlich vermehrten Entwicklung von Lokalrezidiven bei einem Resektionsabstand $<$ 30 mm diese Grenze bei der Tumorresektion einzuhalten.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aitken D.R., Clausen K., Klein J.P., James A.G. — The extent of primary melanoma excision. Ann. Surg. 198, 634-641 (1983)

2. Arrington J.H., Reed R.J., Ichinose H. — acral lentiginous melanoma. Am. J. Surg. Pathol. 1 (2), 131-138 (1977)

3. Bagley F., Cady B., Lee A., Legg M.A. — Changes in clinical presentation and management of malignant melanoma. Cancer 47, 2126-2134 (1981)

4. Balch C.M., Murad T.M., Soong S.J., Ingalls A.L., Halpern N., Maddox W. — A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. Ann. Surg. 6, 732-742 (1978)

5. Balch C.M., Soong S.J., Murad T.M., Ingalls A.L., Maddox W. — A multifactorial analysis of melanoma II. Prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma. Surgery 2, 343-351 (1979)

6. Breslow A. — Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann. Surg. 172, 902-908 (1970)

7. Breslow A. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. Ann. Surg. 182, 572-575 (1975)

8. Cascinelli N., v.d. Esch E.P., Breslow A. Stage I melanoma of the skin: the problem of resection margins. Europ. J. Cancer 6, 1079-1085 (1980)

9. Cascinelli N., Morabito A., Bufalino R. Prognosis of stage I melanoma of the skin. Int. J. Cancer 26, 733-739 (1980)

10. Clark W.H., From L., Bernardino E.A., Mimh M.C. The histogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanoma of the skin. Cancer Res. 29, 705-726 (1969)

11. Day C.L., Sober A.J., Kopf A.W., et al. A prognostic model for clinical stage I melanoma of the upper extremity. Ann. Surg. 193, 436-440 (1981)

12. Day C.L., Sober A.J., Kopf A.W., et al. A prognostic model for clinical stage I melanoma of the lower extremity. Surgery 89, 599-603 (1981)

13. Day C.L., Sober A.J., Kopf A.W., et al. A prognostic model for clinical stage I melanoma of the trunk. Am. J. of Surg. 142, 247-251 (1981)

14. Day C.L., Mimh M.C., Lew R.A., et al. Prognostic factors for melanoma patients with lesions 0.76-1.69 in thickness. Ann. Surg. 195, 30-34 (1982)

15. Day C.L., Mimh M.C., Lew R.A., et al. Prognostic factors for patients with clinical stage I melanoma of intermediate thickness (1.51-3.99 mm). Ann. Surg. 195, 35-43 (1982)

16. Day C.L., Mimh M.C., Lew R.A., et al. A multivariate analysis of prognostic factors for melanoma patients with lesions ≥3.65 mm. Ann. Surg. 195, 44-49 (1982)

17. Eldh J., Boeryd B., Peterson L-E. Prognostic factors in cutaneous malignant melanoma in stage I. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 12, 243-255 (1978)

18. Elias E., Didolkar M., Goel I., et al. A clinicopathologic study of prognostic factors in cutaneous malignant melanoma. Surg., Gyn. and Obstetrics 144, 327-334 (1977)

19. Van der Esch E., Cascinelli N., Preda F., Morabito A., Bufalino R
Stage I melanoma of the skin: evaluation of prognosis according to histological characteristics. Am. Cancer 48, 1668-1673 (1981)

20. Fisz M.
Wahrscheinlichkeitsrechnung und mathematische Statistik. Dt. Verlag d. Wissenschaften Berlin 1978

21. Gartmann H., Tritsch H.
Bedeutung feingeweblicher Befunde für die Prognose des malignen Melanoms. Dtsch. med. Wschr. 857-879 (1972)

22. Gilchrist K.W., Gilbert E., Metter G., Powers D.
Importance of microscopic vascular invasion in primary cutaneous malignant melanoma. Surg., Gyn. and Obstetrics 145, 559-561 (1977)

23. Mc Govern W.J., Mimh M.C., Bailly C., et al.
The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. Cancer 32, 1446-1457 (1973)

24. Kopf A.W., Darrell R., Bart R.S., et al.
Factors related to thickness of melanoma. J. Dermatol. Surg. Oncol. 7, 645-650 (1981)

25. Larsen T.E., Grude T.H. A retrospectiv histological study of 669 cases of primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I.
Acta path. microbiol. scand. (A) 87, 131-138 (1979)

26. Schmoeckel Ch., Braun-Falco O. Prognostic Index in malignant melanoma.
Arch. Dermatol. 114, 871-873 (1978)

27. Schmoeckel Ch., Kaviani Nejad K., Braun-Falco O. Der Prognostische Index beim malignen Melanom.
Pathologe 1, 71-78 (1980)

28. Schmoeckel Ch. Klassifikation und Einschätzung prognostischer Kriterien beim malignen Melanom.
In: Fortschritte der Dermatologie u. Venerologie. Hrsg. O. Braun-Falco, G. Burg,Springer-Verlag Berlin, Heidelberg (1983)

Lebenslauf

Angelika Gabriele Bockelbrink, geb. Schmalzl

Persönliche Daten		
Geburtstag		25.10. 1950
Geburtsort		München
Familienstand		verheiratet, ein Kind
Ausbildungsdaten		
Schulbildung	1957-1961	Volksschule in München
	1961-1970	Gymnasium in München
	1970	Abitur am Sophie- Scholl-Gymnasium in München
Studium	1970-1976	Biologie und Erziehungswissenschaften in München
	1.9.1976	1. Prüfung für das Lehramt an Volksschulen
	1.11.1976-1983	Humanmedizin an der Universität München
	11.5.1983	Approbation
Berufspraxis	1.11.1983-1.6.84	Assistenzärztin in einer internistischen Praxis
	seit 25.6.1984	Ärztin in einem Rehabilitationszentrum für Körperbehinderte